





# PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE 2-HYDROXY-4-ARYLBUTYRIC ACID OF ITS ESTER

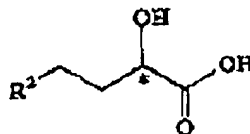
**Patent number:** JP9118646  
**Publication date:** 1997-05-06  
**Inventor:** KURAUCHI MASAHICO; HAGIWARA YOSHIMA;  
 MATSUEDA HIROYUKI; NAKANO TAKASHI; IZAWA  
 KUNISUKE  
**Applicant:** AJINOMOTO CO INC  
**Classification:**  
 - International: C07C59/205; B01J27/125; C07B53/00; C07C51/083;  
 C07C67/08; C07C67/293; C07C67/317; C07C69/157;  
 C07C69/732  
 - european:  
**Application number:** JP19960192648 19960619  
**Priority number(s):**

Also published as:

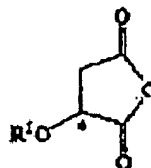
 EP0759424 (A1)  
 US5959139 (A1)  
 JP9118646 (A)  
 EP0759424 (B1)

## Abstract of JP9118646

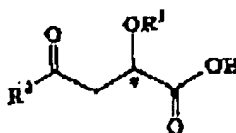
**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain the subject compound useful as a synthetic intermediate for enalapril, cilazapril, etc., which are excellent antihypertensive agents.  
**SOLUTION:** An optically active acyloxysuccinic anhydride represented by formula II ( $R^{(1)}$  is a 2-7C straight-chain, branched chain, a cyclic aliphatic acyl group, etc.) is reacted with a 4-10C aromatic compound in the presence of a catalyst (a Lewis acid such as anhydrous aluminum chloride) to provide an optically active 2-acyloxy-4-oxo-4-arylbutyric acid represented by formula III. The catalytic reducing reaction of the carbonyl group at the 4-position and the eliminating reaction of the acyl group in the resultant compound represented by formula III are further carried out to afford the objective compound represented by formula I ( $R^{(2)}$  is a 4-10C aryl; \* is asymmetric carbon atom), e.g. an optically active 2-hydroxy-4-arylbutyric acid. Both the compounds represented by formulas I and II are the (R)-isomers at this time.



I



II



III

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-118646

(43) 公開日 平成9年(1997)5月6日

(51) Int. CL <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	P I	技術表示箇所
C 0 7 C 59/205		2115-4H	C 0 7 C 59/205	
B 0 1 J 27/125			B 0 1 J 27/125	X
C 0 7 B 53/00		7419-4H	C 0 7 B 53/00	C
C 0 7 C 51/083		2115-4H	C 0 7 C 51/083	
67/08			67/08	
審査請求 未請求 請求項の数10 書面 (全 9 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願平9-192648	(71) 出願人	000000068 味の素株式会社 東京都中央区京橋1丁目15番1号
(22) 出願日	平成8年(1996)6月19日	(72) 発明者	倉内 雅彦 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1番1号 味の素株式会社中央研究所内
(31) 優先権主張番号	特願平7-213431	(72) 発明者	萩原 義典 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1番1号 味の素株式会社中央研究所内
(32) 優先日	平7(1995)8月22日	(72) 発明者	松枝 裕之 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1番1号 味の素株式会社中央研究所内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 菊越 正夫 (外1名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光学活性2-ヒドロキシ-4-アリール酪酸またはそのエステル製造方法

(57) 【要約】

【課題】 光学活性2-ヒドロキシ-4-アリール酪酸またはそのエステルの、薬的に有用な製造方法を確立する。

【解決手段】 光学活性無水アシルオキシコハク酸をルイス酸の存在下、芳香族化合物と反応させて光学活性2-アシルオキシ-4-オキソ-4-アリール酪酸を製造し、さらに接触還元により光学活性2-アシルオキシ-4-アリール酪酸とし、酸またはアルカリ存在下加水分解を行って光学活性2-ヒドロキシ-4-アリール酪酸を製造するか、またはこれを酸存在下アルコールと反応させて光学活性2-ヒドロキシ-4-アリール酪酸エステルを製造する。

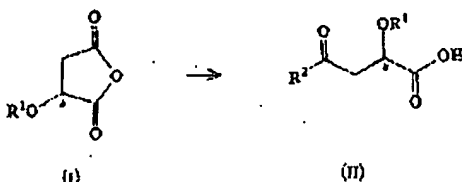
BEST AVAILABLE COPY

## 【特許請求の範囲】

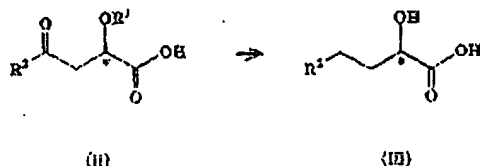
【請求項1】 下記一般式(I)で示される光学活性無水アシルオキシコハク酸を、ルイス酸(触媒)の存在下、置換基を有していてもよい炭素原子数4～10の芳香族化合物と反応させることを特徴とする下記一般式(I I)で示される光学活性2-アシルオキシ-4-オキソ-4-アリール酪酸の製造方法。

## 【化1】

(全て同一の化学式である)

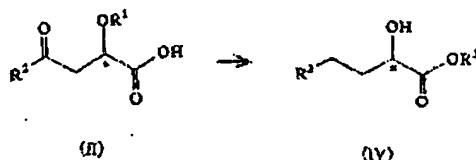


ただし、上記一般式(I)中、R<sup>1</sup>はハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数2～7の直鎖、分岐鎖もしくは環状脂肪族アシル基、または炭素原子数7～11\*20



ただし、上記一般式(I I)中、R<sup>1</sup>はハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数2～7の直鎖、分岐鎖もしくは環状脂肪族アシル基、または炭素原子数7～11の芳香族アシル基を、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい炭素原子数4～10のアリール基を、そして\*は不斉炭素原子を示す。また、上記一般式(I I I)中、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい炭素原子数4～10のアリール基を、そして\*は不斉炭素原子を示す

【請求項6】 下記一般式(I I)で示される光学活性\*



ただし、上記一般式(I I)中、R<sup>1</sup>はハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数2～7の直鎖、分岐鎖もしくは環状脂肪族アシル基、または炭素原子数7～11の芳香族アシル基を、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい炭素原子数4～10のアリール基を、そして\*は不斉炭素原子を示す。また、上記一般式(I V)中、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい炭素原子数4～10のアリール基を、R<sup>3</sup>は置換基を有していてもよい炭素原子数1～6の直

\*の芳香族アシル基を、そして\*は不斉炭素原子を示す。

また、上記一般式(I I)中、R<sup>1</sup>はハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数2～7の直鎖、分岐鎖もしくは環状脂肪族アシル基、または炭素原子数7～11の芳香族アシル基を、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい炭素原子数4～10のアリール基を、そして\*は不斉炭素原子を示す。

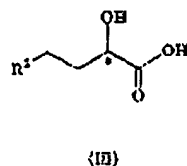
【請求項2】 R<sup>1</sup>がアセチル基である請求項1記載の製造方法。

10 【請求項3】 R<sup>2</sup>がフェニル基である請求項1または2記載の製造方法。

【請求項4】 ルイス酸が無水塩化アルミニウムである請求項1～3のいずれかに記載の製造方法。

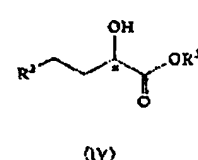
【請求項5】 下記一般式(I I)で示される光学活性2-アシルオキシ-4-オキソ-4-アリール酪酸を、4位カルボニル基の接触還元反応及びアシル基の脱離反応に付することを特徴とする下記一般式(I I I)で示される光学活性2-ヒドロキシ-4-アリール酪酸の製造方法。

## 【化2】



\* 2-アシルオキシ-4-オキソ-4-アリール酪酸を4位カルボニル基の接触還元反応、アシル基の脱離反応、及び置換基を有していてもよい炭素原子数1～6の直鎖、分岐鎖もしくは環状アルキルアルコール、または炭素原子数7～12のアラルキルアルコールとのエステル化反応に付すことを特徴とする下記一般式(I V)で示される光学活性2-ヒドロキシ-4-アリール酪酸エステルの製造方法。

## 【化3】



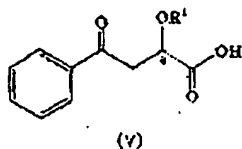
鎖、分岐鎖もしくは環状アルキル基、または炭素原子数7～12のアラルキル基を、そして\*は不斉炭素原子を示す。

【請求項7】 前記一般式(I)、(I I)及び(I I I)で示される化合物がいずれも(R)体である請求項1～6のいずれかに記載の製造方法。

【請求項8】 下記一般式(V)で示される光学活性2-アシルオキシ-4-オキソ-4-フェニル酪酸。

## 【化4】

(全て同一の化学式である)



ただし、上記一般式中、R' はハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数2~7の直鎖、分岐鎖もしくは環状脂肪族アシル基、または炭素原子数7~11の芳香族アシル基を、そして\*は不斉炭素原子を示す。

【請求項9】 R' がアセチル基である請求項8記載の化合物。

【請求項10】 (R) 一体である請求項8または9記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、優れた抗高血圧剤として知られるエナラプリル、シラザプリルなどの合成中間体として有用な光学活性2-ヒドロキシ-4-アリール酸またはそのエステル、就中、光学活性2-ヒドロキシ-4-フェニル酸またはそのエステルの製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、光学活性2-ヒドロキシ-4-フェニル酸の製造法としては、例えば、(i)ラセミ体の2-ヒドロキシ-4-フェニル酸を原料とし、アシル化剤の存在下、酵素反応により(R) 一体を得る方法(Agric. Biol. Chem., 55, 293等)、(ii)ラセミ体の2-ヒドロキシ-4-フェニル酸を光学活性アミンとの塩とし、ジアステレオマーの溶解度の差により分割を行う方法(EP 329156)、(iii)2-オキソ-4-フェニル酸を酵素反応により不斉還元する方法(J. Biotechnol., 24, 315 (1992)等)、(iv)2-オキソ-4-フェニル酸を不斉水素化する方法(Std. Surf. Sci. Catal., 78, 139 (1993))、(v)D-ホモフェニルアラニンに亜硝酸を作用させて(R)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酸とする方法(US 329156等)、及び(vi)ベンザルピルビン酸をL-プロリン-水素化ホウ素ナトリウム複合体を用いて(R)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-ブテン酸とした後、これを接触水添して(R)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酸とする方法(特開平4-18050)が知られている。また、光学活性2-ヒドロキシ-4-フェニル酸エステルの製造法としては、例えば、(vii)ラセミ体の2-ヒドロキシ-4-フェニル酸エステルを酵素反応により(S) 一体のみ水解して(R) 一体のエステルを得る方

法(特開平1-225499等)、(viii)ラセミ体の2-アシルオキシ-4-フェニル酸エステルを酵素反応により(R) 一体のみ脱アシルして(R)-2-ヒドロキシ体を得る方法(特開平1-247100等)、

(ix)2-オキソ-4-フェニル酸エステルを酵素反応により不斉還元する方法(特開平5-328984等)、(x)ラセミ体の2-ヒドロキシ-4-フェニル酸を光学分割した後、エステル化する方法(J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1011 (1986))、(xi)2-オキソ-4-フェニル酸の1-メントールエステルを合成した後、還元する方法(Tetrahedron Lett., 423 (1988))、及び(xii)2-オキソ-4-フェニル酸エステルを不斉水素化する方法(EP 206993, EP 564406等)が知られている。

【0003】しかしながら、ラセミ体の2-ヒドロキシ-4-フェニル酸エステルを原料とする(i)、(ii)、(vii)、(viii)および(x)の方法には、原理的に収率が50%を超えないという短所があり、2-オキソ-4-フェニル酸またはそのエステルを原料とする(iii)、(iv)、(ix)、(x)および(xii)の方法は、2-オキソ-4-フェニル酸エステル自体の合成法が煩雑であり、収率も満足できるものではない。また、D-ホモフェニルアラニンを原料とする(v)の方法は、アミノ酸自体が非天然型であるためその製造コストが高く、実用的ではない。さらに、ベンザルピルビン酸を原料とする(vi)の方法にも、2段階の製法であるため煩雑で、高コストであるという欠点がある。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、光学活性2-ヒドロキシ-4-アリール酸またはそのエステルの、工業的に有利な方法を確立することである。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記の問題点を解決すべく鋭意検討を行った結果、光学活性リンゴ酸から工業的に容易に製造の可能な光学活性無水アシルオキシコハク酸を原料とし、これをルイス酸触媒の存在下芳香族化合物と反応させることにより、光学活性2-ヒドロキシ-4-アリール酸またはそのエステルの有用な中間体である光学活性2-アシルオキシ-4-オキソ-4-アリール酸が容易に得られることを見出し、さらにこれに対し還元、および脱アシル、エステル化等の反応を順次行うことにより上記の問題が解決できることを見出し、本発明を完成するに至った。

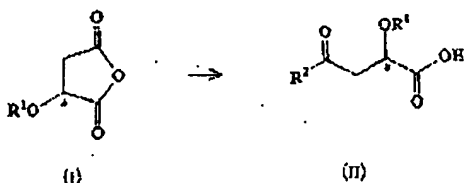
【0006】すなわち、本発明は、第1に、下記一般式(I)で示される光学活性無水アシルオキシコハク酸を、ルイス酸(触媒)の存在下、置換基を有しているもよい炭素原子数4~10の芳香族化合物と反応させることを特徴とする下記一般式(II)で示される光学活性

2-アシルオキシ-4-オキソ-4-アリアル脂酸の製造方法に関する。

【0007】

【化5】

(全て同一の化学式である)



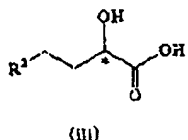
【0008】ただし、上記一般式(I)中、R¹はハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数2~7の直鎖、分岐鎖もしくは環状脂肪族アシル基、または炭素原子数7~11の芳香族アシル基を、そして\*は不斉炭素原子を示す。

【0009】また、上記一般式(I)中、R¹はハロゲン原子で置換されていてもよい炭素原子数2~7の直鎖、分岐鎖もしくは環状脂肪族アシル基、または炭素原子数7~11の芳香族アシル基を、R²は置換基を有していてもよい炭素原子数4~10のアリアル基を、そして\*は不斉炭素原子を示す。

【0010】本発明は、第2に、このようにして得ることのできる前記一般式(II)で示される光学活性2-アシルオキシ-4-オキソ-4-アリアル脂酸を、4位カルボニル基の接触還元反応及びアシル基の脱離反応に付することを特徴とする下記一般式(III)で示される光学活性2-ヒドロキシ-4-アリアル脂酸の製造方法に関する。

【0011】

【化6】



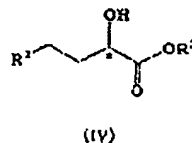
【0012】ただし、上記一般式(III)におけるR²及び\*の意味は、それぞれ、前記一般式(II)におけると同じである。

【0013】本発明は、第3に、前記一般式(II)で示される光学活性2-アシルオキシ-4-オキソ-4-アリアル脂酸を4位カルボニル基の接触還元反応、アシル基の脱離反応、及び置換基を有してもよい炭素原子数1~6の直鎖、分岐鎖もしくは環状アルキルアルコール、または炭素原子数7~12のアラルキルアルコールとのエステル化反応に付することを特徴とする下記一般式(IV)で示される光学活性2-ヒドロキシ-4-アリアル脂酸エステルの製造方法に関する。

ール脂酸エステルの製造方法に関する。

【0014】

【化7】



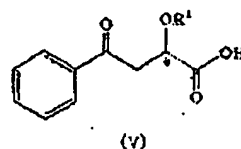
10 【0015】ただし、上記一般式(IV)中、R²及び\*の意味は、それぞれ、前記一般式(II)におけると同じであり、またR²は置換基を有していてもよい炭素原子数1~6の直鎖、分岐鎖もしくは環状アルキル基、または炭素原子数7~12のアラルキル基を示す。

【0016】本発明は、さらに、下記一般式(V)で示される光学活性2-アシルオキシ-4-オキソ-4-フェニル脂酸自体に関する。

【0017】

【化8】

(全て同一の化学式である)



【0018】ただし、上記一般式(V)におけるR¹及び\*の意味は、それぞれ、前記一般式(II)におけると同じである。

【0019】

【発明の実施の形態】以下、本発明について詳細に説明する。

【0020】まず、本発明の第1に係わる製造方法について説明する。

【0021】この製造方法は、光学活性無水アシルオキシコハク酸(I)を、ルイス酸触媒の存在下、置換基を有していてもよい炭素原子数4~10の芳香族化合物と反応させることを特徴とする光学活性2-アシルオキシ-4-オキソ-4-アリアル脂酸(II)の製造方法である。

【0022】この製造方法の原料である光学活性無水アシルオキシコハク酸(I)におけるアシル基(R¹)としては、例えば、ハロゲン原子などで置換されていてもよい炭素原子数2~7の直鎖、分岐鎖もしくは環状脂肪族アシル基、及び炭素原子数7~11の芳香族アシル基が挙げられ、具体的にはアセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基などを挙げることができる。なお、工業的には、アセチル基が反応の後処理やコストの点で有利である。

【0023】なお、光学活性無水アシルオキシコハク酸

(I)は、光学活性リンゴ酸とハロゲン化アシルおよび/または酸無水物との反応により容易に得ることができる。例えば、光学活性無水アセトキシコハク酸は、光学活性リンゴ酸に塩化アセチルの存在下に無水酢酸を作用させて無水化するにより、容易に合成することができる(J. Org. Chem., 53, 1040 (1988))。

【0024】目的物質の光学活性2-アシルオキシ-4-オキソ-4-アリール酸(I)の製造に用いる他の原料である芳香族化合物は、広義の芳香族化合物であって、このようなものとしては、例えば、ベンゼン、ナフタレン、フラン、チオフェン、ピロール、インドールおよびそれらの誘導体などを挙げることができるが、例えば、本発明の最終目的化合物の1つであるエナラブリルの中間体を合成するにはベンゼンを用いればよい。

【0025】触媒のルイス酸としては、例えば、無水塩化アルミニウム、三塩化ホウ素、四塩化チタンなどを挙げることができるが、収率の点で無水塩化アルミニウムの使用が最も有利である。

【0026】目的物質の光学活性2-アシルオキシ-4-オキソ-4-アリール酸(I)の合成を実施するには、目的物質の合成される限りは、その反応条件には特別の制限はない。例えば、反応容器に、光学活性無水アシルオキシコハク酸(I)と、これに対して等モル以上、好ましくは1~10倍モルの芳香族化合物を入れ、溶媒を加えて均一溶液とした後、光学活性無水アシルオキシコハク酸に対して1~10倍モル、好ましくは2~5倍モルのルイス酸を加えて攪拌することで行うことができる。光学活性無水アシルオキシコハク酸に対する芳香族化合物の割合が少な過ぎると収率が低下し、多過ぎると問題が生じる。また、光学活性無水アシルオキシコハク酸に対するルイス酸の割合が少な過ぎると収率が低下し、多過ぎると問題が生じる。

【0027】また、まず、ルイス酸と溶媒を反応容器に入れ、ルイス酸の溶液または懸濁液とした後に、光学活性無水アシルオキシコハク酸と芳香族化合物とを加えて反応を行うこともできる。この場合の原料及び触媒の使用割合は上に述べたと全く同じである。

【0028】本反応(Friedel-Crafts反応の1種)で使用する溶媒には、これが反応に悪影響を及ぼさず、かつ、原料が反応に必要な程度に溶解し得るものであれば特別の制限はなく、例えば、塩化メチレン、ジクロロエタン、ベンゼン、ニトロベンゼンおよびこれらの混合溶媒などを挙げることができる。これら溶媒の使用量にも、反応混合液が効率的に攪拌できる量であれば特別の制限はなく、例えば、通常、原料である光学活性無水アシルオキシコハク酸の1重量部に対して1~100重量部、好ましくは5~50重量部の割合にすることができる。

【0029】反応温度も、また、反応が進行しかつ生成

物が分解しない温度であれば、これに特別の制限はないが、高温になるほど副反応が生じて反応収率が低下するため、通常は-70℃~30℃、好ましくは-40℃~0℃である。低温に過ぎると反応が速度が低下する。

【0030】反応溶液に硫酸、塩酸等の鉱酸水溶液を加え、反応を停止した後、例えば、分層、洗浄、抽出、濃縮、晶析などを適宜組み合わせる通常の方法で後処理を行うことにより、目的とする光学活性2-アシルオキシ-4-オキソ-4-アリール酸(I)を容易に単離することができる。通常、本反応のようなFriedel-Crafts反応は、後処理段階でアルミニウムに由来するガム状物質が析出するなどして反応操作が困難となる場合が多いが、本反応に於いては、ガム状物質の析出は殆どなく、反応の操作性は非常に良好である。

【0031】本反応に於いては、原料として使用した光学活性無水アシルオキシコハク酸(I)の立体配置がそのまま得られる光学活性2-アシルオキシ-4-オキソ-4-アリール酸(I)の立体配置となる。前記のエナラブリル、シラザブリルなどの抗高血圧剤の原料としては(R)-リンゴ酸を出発原料とする(R)体の2-アシルオキシ-4-オキソ-4-アリール酸が有用であるが、より安価な(S)-リンゴ酸を出発物質に選んだ場合も、(R)体と同様な方法(実施例6参照)によりエステル化または加水分解を行い2-ヒドロキシ体とした後、これを、例えばメンルオキシ基のような脱脂基に変換し、さらにアシルオキシアニオンを作用させることにより立体配置を反転させることが可能であり、従って前記抗高血圧剤の原料とすることができる。

【0032】次に、本発明の第2に係わる製造方法について説明する。この製造方法は、例えば、上に説明した本発明の第1の製造法によって製造することのできる光学活性2-アシルオキシ-4-オキソ-4-アリール酸(I)を4位カルボニル基の接触還元反応、引き続きアシル基の脱脂反応に付することを特徴とする光学活性2-ヒドロキシ-4-アリール酸(III)の製造方法である。

【0033】還元反応は、例えば、反応容器に光学活性2-アシルオキシ-4-オキソ-4-アリール酸(I)を入れ、溶媒を加えてこれを溶媒に溶解した後、触媒を加えて水素雰囲気下で接触還元を行なう。

【0034】本工程で使用する溶媒は、反応に悪影響を及ぼさず、かつ、原料が反応に必要な程度に溶解し得るものであればこれには特別の制限はないが、例えば、水、エタノール等の低級アルコール、酢酸などの低級脂肪酸、酢酸エチルなどの低級エステル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、およびこれらの混合溶媒等を挙げることができる。また、これらには必要に応じて塩酸、硫酸などの反応促進剤を加えることもできる。これら溶媒の使用量にも、反応混合液が効率的に攪拌でき